



①8 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 197 24 223 C 1

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 L 29/00
A 61 M 36/12
A 61 F 2/04

⑳ Aktenzeichen: 197 24 223.5-45
㉔ Anmeldetag: 3. 6. 97
㉕ Offenlegungstag: –
㉖ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 24. 12. 98

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑥6 Innere Priorität:
197 18 342. 5 30. 04. 97

⑦3 Patentinhaber:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:
Dinkelborg, Ludger, Dr., 13585 Berlin, DE; Blume,
Friedhelm, Dr., 13505 Berlin, DE; Hilger,
Christoph-Stephan, Dr., 13353 Berlin, DE; Platzek,
Johannes, Dr., 12621 Berlin, DE; Niedballa, Ulrich,
Dr., 14195 Berlin, DE; Miklautz, Heribert, Dr., 12203
Berlin, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	43 15 002 C1
DE	43 15 002 C1
DE	1 96 00 669 A1
DE	196 00 669 A1
US	54 84 384
US	53 02 168
US	52 13 561
US	52 13 561
US	51 76 617
EP	06 79 372 A2
EP	06 79 372 A2
EP	05 93 136 A1
EP	05 39 165 A1
EP	05 39 165 A1
EP	04 33 011 A1

⑤4 Verfahren zur Herstellung elektrochemisch beschichteter radioaktiver Stents und ihre Verwendung zur
Restenoseprophylaxe

⑤1 Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung radio-
aktiver Stents mittels Galvanisierung oder Zementation
und deren Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

DE 197 24 223 C 1

DE 197 24 223 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents mittels Galvanisierung oder Zementation und deren Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

Stand der Technik

Radioaktive Stents sind Stand der Technik (EP 0433011, WO 94/26205, US 5176617). Stents sind Endoprothesen, die die Offenhaltung gangartiger Strukturen in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z. B. Gefäß-, Ösophagus-, Trachea-, Gallengangstent). Sie werden als palliative Maßnahme bei Verengungen durch Verschuß (z. B.: Atherosklerose) oder Druck von außen (z. B. bei Tumoren) verwendet. Radioaktive Stents werden beispielsweise nach gefäßchirurgischen Eingriffen (z. B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe eingesetzt. Derartige radioaktive Stents können beispielsweise durch Aktivierung eines nicht-radioaktiven Stents mittels Bestrahlung mit Protonen oder Deuteronen aus einem Zyklotron hergestellt werden (WO 94/26205).

Aus der Europäischen Patentanmeldung 539 165 ist ein radioaktiver Gallengangstent bekannt, dessen metallischer Stentgrundkörper mit radioaktiven Isotopen beschichtet ist bzw. diese enthält. Aus der US-Patentschrift 5,213,561 ist ein Stent bekannt, der mit radioaktivem Material wie z. B. Iridium-192 beschichtet ist. Die Europäische Patentanmeldung 679 372 beschreibt Stents, die mit radioaktiven Markern beschichtet sind. Die Markierung dient dazu, den Stent exakt positionieren zu können, da sich die radioaktiven Marker mit Hilfe einer Szintillationskamera nachweisen lassen. Die Radioaktivität wird allerdings nur für diagnostische, nicht für therapeutische Zwecke auf den Stent aufgebracht.

Es besteht nun das Problem, daß einerseits am Ort der Anwendung der Stents in der Regel kein Zyklotron verfügbar ist um eine Aktivierung der Stents vorzunehmen und andererseits der aktivierte Stent aufgrund der z. T. kurzen Halbwertszeit der aktivierten Isotope und aus Strahlenschutzgründen nicht beliebig transportierbar ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents zur Verfügung zu stellen, das es ermöglicht, den vom behandelnden Arzt für das vorliegende medizinische Problem ausgewählten nicht-radioaktiven Stent mit dem passenden radioaktiven Isotop zu beschichten.

Diese Aufgabe wird durch das nachfolgend beschriebene Verfahren gelöst, wie es in den Patentansprüchen gekennzeichnet ist.

Beschreibung der Erfindung

Die oben geschilderte Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine elektrochemische Abscheidung des radioaktiven Metallisotops auf dem Stent gelöst.

Hierzu wird der ausgewählte Stent in eine Lösung getaucht, die das radioaktive Metallisotop enthält. Das radioaktive Isotop wird dann elektrochemisch abgeschieden. In Abhängigkeit von den ausgewählten Materialien des Stents einerseits und des abzuschheidenden radioaktiven Isotops andererseits kommen zwei Möglichkeiten der Abscheidung in Betracht:

1) Galvanisierung (äußere Elektrolyse)

Bei der Galvanisierung wird das gelöste radioaktive Isotop reduktiv durch Anlegen von elektrischem Gleichstrom auf dem als Kathode geschalteten Stent abgeschieden. Auf

diese Weise kann zum Beispiel Kupfer, Technetium, Rhenium, Silber oder Indium auf elektrisch leitenden Stents (z. B. Stahl, Nitinol) abgeschieden werden.

2) Zementation (innere Elektrolyse)

Bei der Zementation wird das gelöste edlere radioaktive Isotop auf dem unedleren Stentmaterial ohne Anlegen von elektrischem Strom aufgrund der Stellung der Materialien in der Spannungsreihe der Metalle abgeschieden. Auf diese Weise kann zum Beispiel Gold, Silber oder Kupfer auf metallischen Stents (z. B. Stahl, Nitinol) abgeschieden werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Für die Beschichtung metallischer Stents erweisen sich zwei elektrochemische Prozesse als besonders geeignet: die Galvanisierung (elektrolytische Beschichtung) und die Zementation (innere Elektrolyse). Das Verfahren mit der größeren Anwendungsbreite ist die Galvanisierung, denn sie ermöglicht auch die Beschichtung mit einem elektrochemisch negativeren Material als es das des Stents ist. Die Beschichtung ermöglicht auch chemische Reaktionen – beispielsweise reduktive Prozesse.

Von der Anwenderfreundlichkeit her gesehen, ist die Zementation das bessere Verfahren: der Stent wird in die Lösung eines elektrochemisch positiveren Elementes gegeben und ohne Fremdstrom erfolgt die Beschichtung.

Durch geeignete Zellenform kann der Überschuß an Beschichtungsmaterial klein gehalten werden. Die erforderliche Rührung kann durch einen Magnetrührer oder durch Bewegen des Stents mit der Hand bewirkt werden. Da bei diesen Verfahren nur geringe Stoffmengen aufgebracht werden, ist das Rühren mit der Hand vertretbar. Das gleiche gilt auch für Reaktionen bei erhöhter Temperatur: bei der Kürze der Zeit ist eine Thermostatisierung nicht zwingend, sondern es reicht das Vorwärmen.

Die Beschickung der Zellen (Abb. 1, 2) kann mit Injektionsspritzen oder – bei größeren Stents – mit Hilfe von Dosierpumpen erfolgen. Bei diesen größeren Zellen ist es sinnvoll, gebrauchte Elektrolytlösung (aktiv) und Waschflüssigkeit (inaktiv) zu trennen, um so das Volumen an aktiver Flüssigkeit klein zu halten.

Bei den in Abb. 1, 2 beschriebenen Zellen wird der Stent mit seinem Träger in das Gefäß gestellt, wobei eine erhöhte Stelle mit einer Mulde für die Positionierung sorgt. Diese Mulde enthält im Falle einer Galvanierzelle ein Pt-Blech als Kontakt für den als Kathode geschalteten Stent. An der Zellenwand befindet sich ein Pt-Netz als Anode. Durch Einsatz eines mit der Anode elektrisch leitend verbundenen ringförmigen Bleches aus einem anderen Metall kann so auch mit einer Zinn-, Zink- oder Kupferanode gearbeitet werden.

Der Einsatz des Stents mit seinem Träger hat den Vorteil, daß die Innenseite des Stents abgeschirmt ist und so dort keine Beschichtung erfolgt. Die Beschichtung erfolgt nur an den Stellen, die gegen das Gefäß gerichtet sind.

Da durch die Beschichtung eine Restenose unterdrückt wird, kann – besonders bei Edelstahl – ein Elektropolieren des Rohstents unterbleiben.

Möglichkeiten der elektrochemischen Markierung von Stents

1. Galvanostatische Abscheidung

Hierzu genügt eine Batterie (1,5–12 V) welche mit einem veränderbaren Widerstand und 2 Elektrodenklemmen verbunden ist. Das zu beschichtende Metall wird als Kathode

geschaltet. Als Anode sollte ein Edelmetall, vorzugsweise Platin verwendet werden. Die Elektrolysedauer beträgt 20 Sekunden bis 30 Minuten. Es wird bei Temperaturen von 0°–80°C, bevorzugt jedoch bei Raumtemperatur, gearbeitet.

Cu: (z. B. Cu-67, β und γ Str., $t_{1/2} = 61,9$ h)
aus Pyrophosphatbädern der nachstehenden Zusammensetzung:
Cu²⁺: 20–40 g
(P₂O₇)⁴⁻: 15–250 g
NO₃⁻: 5–10 g
NH₃: 1–3 g
(HPO₄)²⁻: < 110 g
pH: 8–9
I: 1–8 A/dm²
aus alkalischen CuCN Bädern bei pH 12,2–12,8
aus sauren Bädern von

- Sulfat-Oxalat-Borsäure
- CuCl/NaThiosulfat
- Fluorborat, Fluorsilikat, Formiat
- Cu^{II}/Glukonat, Lactat, Maleat, Tartrat

I = 1–2,5 A/dm²
U = 0,2–6 V
pH = 1,2

Au: (Au-199, $t_{1/2} = 3$ d, β und γ Str.)
aus cyanidischen Bädern unter Zusatz von Phosphat und Citrat bei pH 5–12,
aus Bädern von NH₄ClKAuCN₂ unter Zusatz von Thioharnstoff bei pH 6,5–7
I = 0,1–0,6 A/dm²

In:
aus cyanidischen Bädern bei pH = 0–1
aus Fluorborat-Bädern unter Zusatz von Weinsäure bei pH 1
In₂(SO₄)₃ pH 2–3/oder Sulfamat und Tartrat

Re:
aus Perrhenat Re-186
Citrat + H₂SO₄, pH 1–5
I = 1–15 A/dm²

Ni:
aus NiSO₄/Borsäure oder aus Acetat-, Fluorborat- oder Sulfamatbädern,
pH = 1–5
I = 2–30 A/dm²

Pt, Rh, Pd, Ru: (Pt-197, $t_{1/2} = \beta$ Str.)
I = 1–4 A/dm²
Ru aus (NH₃)₄(Ru₂NC₁₈(H₂O)₂) oder Sulfamat
Rh aus dem Sulfat oder Phosphat unter Zusatz von H₂SO₄
pH = 1–2
Pd aus Pd(NH₃)₄Br₂, EDTA,
Pt aus H₂Pt(NO₂)₂SO₄ unter Zusatz von NH₄NO₂, NH₃
Sulfamat
H₂Pt(NO₂)₂SO₄ unter Zusatz von H₂SO₄
K₂Pt(OH)₆ unter Zusatz von KOH und/oder Ethylamin
H₂PtCl₆ in sauren Bädern unter Zusatz von HCl

Ag: (Ag-110, $t_{1/2} = 250$ d)
aus cyanidischen Bädern unter Zusatz von KOH

Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung sollen für radioaktive Isotope die Schreibweisen ^mX und X–nn (X: Elementsymbol, nn: Massenzahl) als synonym gelten (Beispiel:

¹¹⁰Ag entspricht Ag-110).

Die Stents können auch mit zwei oder mehr verschiedenen Isotopen beschichtet werden. Insbesondere ist es möglich, kurz- und langlebige Isotope gemeinsam auf einem Stent aufzutragen (beispielsweise ⁵⁵Co mit ⁵⁵Fe oder ⁹⁹Mo mit ⁵⁷Co).

Mit den beschriebenen ist es möglich radioaktive Stents herzustellen, die oberflächlich mindestens ein Radioisotop der Elemente Ag, Au, Bi, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y enthalten. Die Erfindung betrifft daher derartige Stents, sowie die Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebenen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verfahren lösen die eingangs beschriebene Aufgabe. Stents können durch die offenbarten Verfahren problemlos und exakt dosiert radioaktiv markiert werden. Die erfindungsgemäßen Stents sind physiologisch gut verträglich. Wie im Tiermodell gezeigt werden konnte, wird die Restenose nach Ballondenudation durch Implantation der erfindungsgemäßen Stents signifikant inhibiert.

Der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren für radioaktive Stents ist, daß der Mediziner vor Ort einen (nichtradioaktiven) Stent nach seinen Bedürfnissen auswählen und den ausgewählten Stent dann durch das beschriebene Verfahren aktivieren kann. Die wenigen dazu nötigen Stoffe und Lösungen können entsprechend vorbereitet angeliefert werden, so daß der entsprechende Mediziner nur noch den unbeschichteten Stent in der vorgegebenen Reihenfolge in die einzelnen Lösungen tauchen muß. Die Erfindung betrifft somit auch solche für die erfindungsgemäßen Verfahren vorbereiteten Stoffe, Lösungen und Zubereitungen (Kits).

Ausführungsbeispiele:

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

Markierung eines Strecker-Stents mit Cu-67

Ein Strecker-Stent (93 mg) wird in eine Elektrolysezelle wie in **Abb. 1** beschrieben, fixiert. Anschließend füllt man die Zelle mit einer 5%igen wäßrigen Salzsäure-Lösung auf und gibt eine Cu-67 Lösung zu (Ausgangsaktivität 47,4 MBq). Dann wird eine Spannung von 2 V angelegt. Man elektrolysiert 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird über ein Ventil abgelassen und der Stent 4 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung gewaschen. Ein auf diese Weise oberflächenmarkierter Strecker-Stent enthält eine Radioaktivitätsmenge von 1,56 MBq und kann direkt als Implantat verwendet werden.

Beispiel 2

Markierung eines Nitinol-Stents mit Cu-67

Ein Nitinol-Stent (ca. 500 mg) wurde in analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, markiert. Jedoch wurde 10 Minuten bei 1,5 V elektrolysiert. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 3,21 MBq.

Beispiel 3

Markierung eines Nitinol-Stents mit Re-18

Ein Nitinol-Stent (ca. 1000 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle wie in **Abb. 1** beschrieben, fixiert. Dann gibt man Phosphat-Puffer (0,01 mol/l, pH 5) zu. Anschließend wird eine Re-186 Lösung (Ausgangsaktivität 51,4 MBq) zugegeben und eine Spannung von 2,5 V angelegt. Man elektrolysiert 10 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 2,44 MBq.

Beispiel 4

Markierung eines Palmaz-Schatz-Stents (316 stainless-steel) mit Re-186

Ein Palmaz-Stent (ca. 200 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle fixiert (**Abb. 1**) und eine Lösung aus 5% wäßriger Salpetersäure, in der 150 mg Natriumchlorid/ml gelöst sind, zugegeben. Man gibt eine Re-186 Lösung (Ausgangsaktivität: 37,4 MBq) zu und legt eine Spannung von 2,3 V an. Man elektrolysiert 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,98 MBq.

Beispiel 5

Markierung eines Strecker-Stents mit Au-199

Ein Strecker-Stent (ca. 150 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) und eine Lösung aus 7,5%iger wäßriger Salzsäure zugegeben. Dann wird eine Au-199 Lösung (Ausgangsaktivität: 45,2 MBq) zugegeben und eine Spannung von 1,5 V angelegt. Man elektrolysiert 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 2,13 MBq.

Beispiel 6

Markierung eines Strecker-Stents mit Au-199

Ein Strecker-Stent (ca. 350 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) und eine Lösung aus 2,5%iger wäßriger Salzsäure, in der 100 mg Tetramethylammoniumchlorid/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine Au-199 Lösung (Ausgangsaktivität: 55,6 MBq) zugegeben und eine Spannung von 1,2 V angelegt. Man elektrolysiert 4 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,81 MBq.

Beispiel 7

Markierung eines Z-Stents (304 Stainless-steel) mit Au-199

Ein Z-Stent (ca. 250 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) und eine Lösung aus 2,5%iger wäßriger Salpetersäure, in der 100 mg Tetramethylammoniumchlorid/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine Au-199 Lösung (Ausgangsaktivität: 38,6 MBq) zugegeben und eine Spannung von 1,2 V angelegt. Man elektrolysiert 3 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen.

Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,13 MBq.

Beispiel 8

Markierung eines Z-Stents (304 Stainless-steel) mit Ag-110

Ein Z-Stent (ca. 250 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) und eine Lösung aus 5%iger wäßriger Salpetersäure, in der 100 mg Tetramethylammoniumnitrat/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine Ag-110 Lösung (Ausgangsaktivität: 56,8 MBq) zugegeben und eine Spannung von 1,5 V angelegt. Man elektrolysiert 2 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,54 MBq.

Beispiel 9

Markierung eines Nitinol-Stents (304 Stainless-steel) mit Ag-110

Ein Nitinol-Stent (ca. 1500 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) und eine Lösung aus 7,5%iger wäßriger Salpetersäure, in der 150 mg Tetramethylammoniumnitrat/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine Ag-110 Lösung (Ausgangsaktivität: 39,4 MBq) zugegeben und eine Spannung von 1,4 V angelegt. Man elektrolysiert 10 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4mal mit Wasser und 2 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,78 MBq.

Beispiel 10

Markierung eines Nitinol-Stents mit In-111

Ein Nitinol-Stent (ca. 1500 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) und eine Lösung aus 5%iger wäßriger Zitronensäure, in der 150 mg Tetramethylammoniumchlorid/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine In-111 Lösung (Ausgangsaktivität: 51,3 MBq) zugegeben und eine Spannung von 3,5 V angelegt. Man elektrolysiert 7 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 2mal mit Wasser und 2 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,45 MBq.

Beispiel 11

Markierung eines Z-Stents mit In-111

Ein Z-Stent (ca. 500 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (**Abb. 1**) und eine Lösung aus 5%iger wäßriger Zitronensäure, in der 150 mg Tetramethylammoniumchlorid/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine In-111 Lösung (Ausgangsaktivität: 36,9 MBq) zugegeben und eine Spannung von 3,8 V angelegt. Man elektrolysiert 12 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 2mal mit Wasser und 2 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,77 MBq.

Beispiel 12

Markierung eines Strecker-Stents mit Au-199

In einem Zementationsgefäß (**Abb. 2b**) wird ein Strecker-Stent (ca. 93 mg) mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (pH

3) versetzt. Man fügt Au-199 Chlorid-Lösung (Ausgangsaktivität: 32,6 MBq) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,22 MBq.

Beispiel 13

Markierung eines Strecker-Stents mit Ag-110

In einem Zementationsgefäß (**Abb. 2a**) wird ein Strecker-Stent (ca. 496 mg) mit einer wässrigen Salpetersäure-Lösung (pH 4) versetzt. Man fügt Ag-110 Nitrat-Lösung (Ausgangsaktivität: 37,6 MBq) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit verdünnter Salpetersäure (pH 3), 2 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,02 MBq.

Beispiel 14

Markierung eines Z-Stents mit Au-199

In einem Zementationsgefäß (**Abb. 2a**) wird ein Z-Stent (ca. 987 mg) mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (pH 3) versetzt. Man fügt Au-199 Chlorid-Lösung (Ausgangsaktivität: 41,5 MBq) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,13 MBq.

Beispiel 15

Markierung eines Nitinol-Stents mit Au-199

In einem Zementationsgefäß (**Abb. 2b**) wird ein Nitinol-Stent (ca. 488 mg) mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (pH 3) versetzt. Man fügt Au-199 Chlorid-Lösung (Ausgangsaktivität: 39,7 MBq) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,98 MBq.

Beispiel 16

Markierung eines Strecker-Stents mit Re-186

Ein Strecker-Stent wird in eine Elektrolysezelle (**Abb. 1**) gebracht und eine Lösung von schwefelsaurer Zinksulfatlösung (50 mg/ml, pH 5) zugegeben. Nach Einbringung einer Zinkanode wird bei einer Spannung von 1,5 V 10 Minuten elektrolysiert. Der so verzinkte Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen. In einem Zementationsgefäß (**Abb. 2a**) wird der oben beschriebene Stent mit einer wässrigen Zitronensäure-Lösung (pH 5) versetzt. Man fügt Re-186-Lösung (Ausgangsaktivität: 41,6 MBq) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,31 MBq.

Beispiel 17

Markierung eines Z-Stents (304 Stainless-steel) mit Re-186

Ein Strecker-Stent wird in eine Elektrolysezelle (**Abb. 1**) gebracht und eine Lösung von salzsaurer Zinn(II)chlorid-Lösung (50 mg/ml, pH 5) zugegeben. Nach Einbringung einer Zinnanode wird bei einer Spannung von 3 V 5 Minuten elektrolysiert. Der so verzinnete Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen. In einem Zementationsgefäß (**Abb. 2a**) wird der oben beschriebene Stent mit einer wässrigen Zitronensäure-Lösung (pH 5) versetzt. Man fügt Re-186-Lösung (Ausgangsaktivität: 37,7 MBq) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,44 MBq.

Beispiel 18

Markierung eines Nitinol-Stents mit Cu-67

In einem Zementationsgefäß (**Abb. 2b**) wird ein Nitinol-Stent (ca. 488 mg) mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (pH 3) versetzt. Man fügt Cu-67 Sulfat-Lösung (Ausgangsaktivität: 24,6 MBq) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,55 MBq.

Beispiel 19

Markierung eines Palmaz-Stents (316 Stainless-steel) mit Cu-67

In einem Zementationsgefäß (**Abb. 2a**) wird ein Palmaz-Stent (ca. 977 mg) mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (pH 3) versetzt. Man fügt Cu-67 Sulfat-Lösung (Ausgangsaktivität: 24,6 MBq) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,88 MBq.

Beispiel 20

Markierung eines Palmaz-Stents (316 stainless-steel) mit Re-186

Ein Palmaz-Stent wird in eine Elektrolysezelle (**Abb. 1**) gebracht und eine Lösung von salzsaurer Zinn(II)chlorid-Lösung (50 mg/ml, pH 5) zugegeben. Nach Einbringung einer Zinnanode wird bei einer Spannung von 3 V 5 Minuten elektrolysiert. Der so verzinnete Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen. In einem Zementationsgefäß (**Abb. 2b**) wird der oben beschriebene Stent mit einer wässrigen Zitronensäure-Lösung (pH 5) versetzt. Man fügt Re-186-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,5 MBq) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,98 MBq.

Beispiel 21

Markierung eines Palmaz-Stents (316 stainless-steel) mit
Ag-110

In einem Zementationsgefäß (**Abb. 2a**) wird ein Palmaz-Stent (ca. 977 mg) mit einer wässrigen Salpetersäure-Lösung (pH 4) versetzt. Man fügt Ag-110 Sulfat-Lösung (Ausgangsaktivität: 24,6 MBq) zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,12 MBq.

Bezugszeichenliste

1 Deckel	
2 Septum	
3 Septum	
4 Zelle (Teflon oder Glas)	
5 Stent	20
6 Lösung	
7 (+) Pt-Anode, Ringanode	
8 Magnetrührstäbchen	
9 (-) Pt-Kathode	
10 Absperrventil	25
11 2-Wege-Ventil	
12 Magnetrührer	
13 Spülflüssigkeit	
14 Aktiv-Lösung	30

Zugabe der Lösungen: Injektionsspritze oder Dosierpumpe
Bei Zugabe mit der Injektionsspritze: Septa in den Deckel setzen.

Wird bei erhöhter Temperatur elektrolysiert, ist die Lösung vorgewärmt.

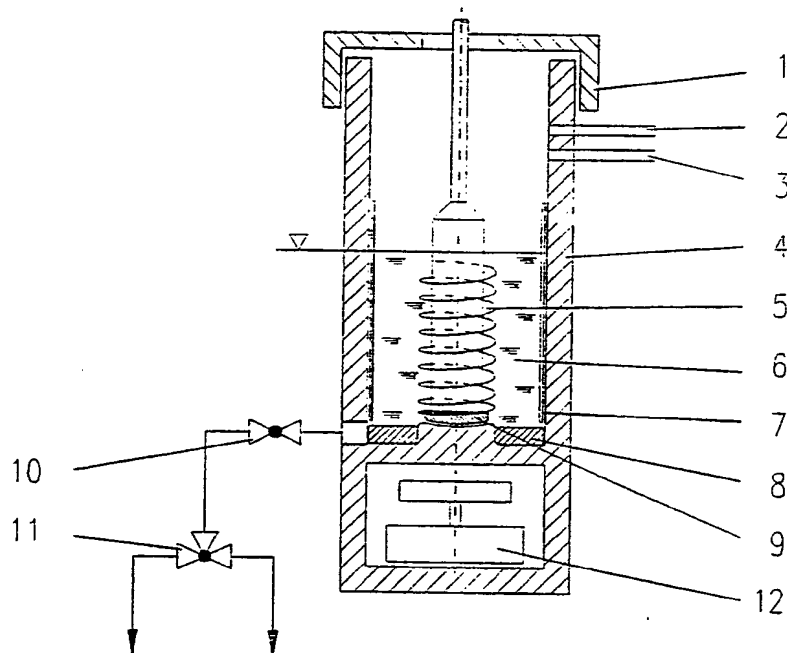
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein nichtradioaktiver Stent in eine Lösung, die das radioaktive Isotop in ionischer Form enthält, getaucht wird, und das Isotop dann elektrochemisch auf dem Stent abgeschieden wird.
2. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Isotop galvanisch auf dem Stent abgeschieden wird.
3. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Isotop durch Zementation auf dem Stent abgeschieden wird.
4. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß das radioaktive Isotop ein Isotop der Elemente Ag, Au, Bi, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y ist.
5. Verwendung radioaktiver Stents, die oberflächlich mit radioaktiven Isotopen beschichtet sind, zur Herstellung eines Implantates für die Restenoseprophylaxe.

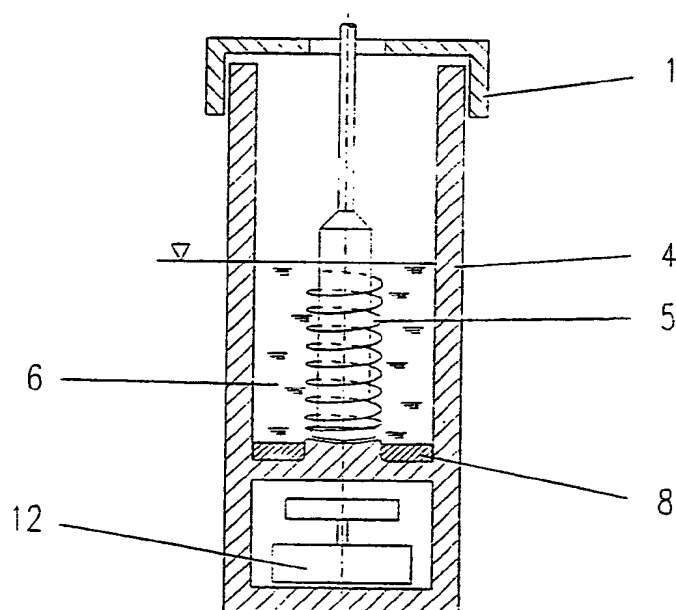
Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Galvanisierzelle (Abb. 1)



Zementierungszelle (Abb. 2a)



Zementierungszelle (Abb. 2b)

